Über die Chemie der Brassica-Faktoren, ihre Wirkung auf die Funktion der Schilddrüse und ihr Übergehen in die Milch*

Auf Grund der Untersuchungen und der Erfahrung der jüngsten Zeit ist es offenbar geworden, dass auch kleine Störungen in der Funktion der Schilddrüse, deren Feststellung erst mit Hilfe der empfindlichen modernen Analysenmethoden möglich geworden ist, sich auf den Stoffwechsel und das Wohlbefinden des Menschen auswirken. Faktoren, welche die Funktion der Schilddrüse beeinflussen und in der Nahrung des Menschen enthalten sein können, erregen deswegen immer grössere Aufmerksamkeit.

Für diejenigen Leser, die mit der Biochemie der Schilddrüse nicht vertraut sind, möchte ich zuerst einen kurzen Überblick geben, wie und wo Hemmstoffe bei der Biosynthese von Schilddrüsenhormonen eingreifen können.

1. Der tägliche Jodbedarf des Menschen ist sehr gering. Nach der allgemeinen Auffassung sollte eine tägliche Zufuhr von mindestens 100 γ Jod schon genügen, Jodmangel vorzubeugen. Die Schilddrüse besitzt die Fähigkeit, die minimale Jodidmenge im Blut selektiv zu absorbieren und dadurch enorm anzureichern. VILKKI[1] hat neulich eine Lecithin-ähnliche Fraktion aus Schilddrüsen isoliert, welche eine ungeheure Kapazität hat, Jodid aufzunehmen. Es gibt Substanzen wie Thiocyanat (Rhodanid) und Perchlorat, welche auf Grund ihres ähnlichen Ionenradius oder aus anderen Gründen Jodidionen verdrängen und dadurch den Anreicherungsprozess stören oder hemmen können (Hemmung 1 in Fig. 1). Eine Verdrängung durch solche Fremdionen kann durch ein erhöhtes Angebot von Nahrungsjodid überwunden werden. Es ist auf Grund von Versuchen *in vitro* viel diskutiert worden, ob Thiocyanat ausser der Jodidaufnahme auch Jodierungsprozesse in der Schilddrüse *in vivo* hemmen könnte. Dafür sind jedenfalls keine Beweise vorhanden.

2. Eine Anzahl schwefelhaltige Substanzen, wie zum Beispiel Thioharnstoff und Thiouracil, verhindern die Oxydation des Jodids zum Jod (Hemmung 2 in Fig. 1), das Tyrosin jodiert. Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone aus jodierten Tyrosinen ist eine mehrstufige Reaktion, deren Endprodukt Thyroxin ist (Hemmung 3 in Fig. 1). Nach neuesten Befunden sollte Trijodthyronin durch Dejodierung aus Thyroxin und nicht durch Kondensierung aus Mono- und Dijodtyrosin entstehen. Bei den Dejodierungsreaktionen können wahrscheinlich auch Hemmstoffe eingreifen. Die Jodierungsreaktionen und die oxydative Kondensierung der jodierten Tyrosine finden offenbar innerhalb der Proteinkette an gebundenen Tyrosinresten statt. Die Wirkung der Hemmstoffe dieser Gruppe kann durch Erhöhung des Nahrungsjodids nicht verhindert werden. Thyroxinzusatz dagegen hilft bei Schilddrüsenstörungen dieser Art[2].

3. Mehrere Beobachtungen weisen darauf hin, dass eine Anzahl aromatischer Substanzen die Jodierung von Tyrosin in der Schilddrüse unspezifisch hemmen können, indem sie selbst jodiert werden und an die Stelle von Tyrosin treten (Hemmung 4 in Fig. 1). Diese «aromatic thyroid inhibitors» wie *p*-Aminobenzoesäure, Resorcin, Phloroglucin und viele andere können die Jodierung natürlich nur in falsche Bahnen lenken, indem sie in der Schilddrüse angereichert werden.

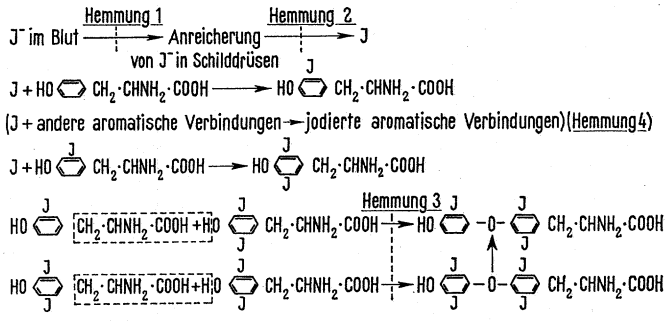

Fig. 1. Möglichkeiten zur Wirkung von Hemmstoffen auf die Biosynthese der Schilddrüsenhormone.

* Nach einem Vortrag auf der Tagung der Nobelpreisträger in Lindau 6. 7. 1960. Der Artikel ist durch neue Befunde ergänzt worden. Die experimentellen Arbeiten wurden im Rahmen eines Forschungsprojekts unter U.S. Public Law 480 durchgeführt.

** Biochemisches Forschungsinstitut, Helsinki.

[1] P. VILKKI, S. Kemistilehti B *33*, 209 (1960).

[2] s. R. PITT-RIVERS und J. R. TATA, *The Thyroid Hormones* (Pergamon Press, London 1959).

Jodidzusatz zur Nahrung kann eine Hemmung durch diese Substanzgruppe ausgleichen. Die strumigene Wirkung der Erdnuss wird auf die Jodierung von phenolischen Körpern zurückgeführt, welche aus den Glycosiden der roten Haut dieser Nüsse in der Schilddrüse entstehen[3]. Ob Hemmstoffe von dieser Art in der Nahrung wirklich von Bedeutung sind, ist noch fraglich.

Nachdem das radioaktive Jod^{131}, dessen Halbwertszeit 8 Tage beträgt, leicht erhältlich wurde, konnte dieses Isotop als Indikator zu Untersuchungen über die Störungen der Schilddrüsenfunktion allgemein in Gebrauch genommen werden. Bei den Versuchstieren kann die Schilddrüse herauspräpariert und die verschiedenen Jodverbindungen können durch geeignete Aufarbeitungsmethoden getrennt werden. Somit kann man die Verteilung des Radiojods in verschiedenen Fraktionen bestimmen und dadurch auch die Wirkung der Hemmstoffe verfolgen.

Figur 2, welche Autoradiogramme der Rattenversuche unseres Laboratoriums darstellt, zeigt die Wirkung von SCN^-, das primär die Anreicherung von Jodid in der Schilddrüse hemmt, sowie die Wirkung von Vinylthio-oxazolidon (VTO), das besonders die Synthese von Thyroxin hemmt. Sowohl SCN^- als VTO können in der menschlichen Nahrung vorkommen (siehe unten).

Bei Versuchen am Menschen können Veränderungen der Totalradioaktivität der Schilddrüse verfolgt werden. Ausserdem gibt die Bestimmung radioaktiver Jodfraktionen im Blut Aufschluss über die Funktion der Schilddrüse.

Nach diesem Überblick gehe ich zu den thyreostatisch wirkenden Substanzen in Pflanzen, insbesondere in Nahrungs- und Futterpflanzen, über.

Im Jahre 1928 beobachteten CHESNEY et al.[4], dass sich bei Kaninchen nach einseitiger Kohlfütterung grosse Kröpfe entwickelten. Diese Beobachtung konnte in einigen anderen Laboratorien bestätigt werden. MARINE et al. fanden bei Fütterung von verschiedenen Kohlsorten binnen 10–15 Tagen eine Kropfbildung[5]. Jedoch wurden auch mehrere negative Ergebnisse in der Literatur angeführt. Diese widerspruchsvollen Resultate führten zu der Annahme, dass unter verschiedenen klimatischen Bedingungen gewachsener Kohl verschiedene Wirkung besitzt. Der «Kohlkropf» konnte bei Ratten nach WEBSTER und CHESNEY[6] durch reichliche Jodzufuhr in der Nahrung verhindert werden, in den Versuchen von MCCARRISON[7] und KENNEDY und PURVES[8] gelang das jedoch nicht vollständig. In einigen Gebieten, wo die arme Bevölkerung grosse Mengen Kohl täglich isst, hat man Kropf dieses Typs auch bei Menschen festgestellt. Besonders in einigen Gegenden der Slowakei ist «Kohlkropf» eingehend studiert worden[9].

Von der chemischen Natur der kropferzeugenden Substanzen in den verschiedenen Kohlsorten hatte man noch viele Jahre nach der Beobachtung von CHESNEY keine Kenntnis. MARINE et al.[10] machten zwar 1932 die Schlussfolgerung, dass der aktive Faktor ein organisches Cyanid war, und konnten mit Acetonitril bei Kaninchen einen Kropf erzeugen, mit Thiocyanationen dagegen gelang ihnen dies nicht. 1936 stellte jedoch BARKER[11] überraschend die Entwicklung eines Kropfes bei zwei Patienten fest, die wegen hohen Blutdruckes mit Kaliumthiocyanat (KSCN) behandelt worden waren.

Die späteren, oft widerspruchsvollen Beobachtungen über die strumigene Wirkung von SCN^- fanden ihre Erklärung durch den Befund von ASTWOOD[12], dass diese Wirkung nur dann eintritt, wenn der Jodgehalt der Nahrung niedrig ist. Die Hemmung der J^--Anreicherung in der Schilddrüse durch SCN^- wurde bald danach bewiesen[13].

Die Auffassung, dass SCN^- hauptsächlich im Organismus aus organischen Nitrilen und cyanogenen Glycosiden entsteht, welche in Pflanzen vorkommen, war bis zu den letzten Jahren allgemein verbreitet. Die

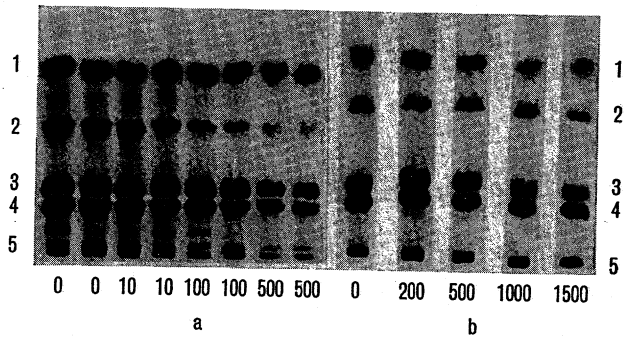

Fig. 2. Radioautogramme der Jodfraktionen von Ratten-Schilddrüsen. Die Nummern auf beiden Seiten des Bildes bedeuten: 1 Jodid, 2 Thyroxin, 3 Monojodtyrosin, 4 Dijodtyrosin, 5 Startlinie, langsam wandernde Jodverbindungen. Zur Bereitung der Papierchromatogramme wurde Kollidin-Wasser (NH_3) als Lösungsmittel gebraucht. a) Wirkung von Vinylthio-oxazolidon (VTO). Die Zahlen unter dem Bild geben die den Ratten injizierten VTO-Mengen an, γ/Tier. b) Wirkung von SCN^-. Die Zahlen unter dem Bild geben die den Ratten injizierten Thiocyanat-Mengen an, γ/Tier.

[3] V. SRINIVAN, N. R. MOUGDAL und P. S. SARMA, J. Nutrition *61*, 87 (1957).
[4] A. M. CHESNEY, T. A. CLAWSON und B. WEBSTER, John Hopk. Hosp. Bull. *43*, 261 (1928).
[5] E. B. ASTWOOD, Ann. Int. Med. *30*, 1087 (1949).
[6] B. WEBSTER und A. M. CHESNEY, John Hopk. Hosp. Bull. *43*, 291 (1928).
[7] R. MCCARRISON, Indian J. med. Res. *18*, 1311 (1931).
[8] T. H. KENNEDY und H. D. PURVES, Brit. J. exp. Path. *22*, 241 (1941).
[9] P. LANGER, J. SEDLÁK, N. MICHAJLOVSKY, R. STUKOWSKY und J. PODOBA, Arch. Sci. med. *105*, N 3 (1958).
[10] D. MARINE, E. J. BAUMANN, A. W. SPENCE und A. CIPRA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. *29*, 772 (1932).
[11] M. H. BARKER, J. Amer. Med. Assoc. *106*, 762 (1936).
[12] E. B. ASTWOOD, J. Pharmacol. *78*, 79 (1943).
[13] J. E. VANDERLAAN und W. P. VANDERLAAN, Endocrinology *40*, 403 (1947).

Entgiftung von Cyanid im Organismus in Gegenwart von verschiedenen Schwefelverbindungen führt bekanntlich zu erhöhter SCN^--Bildung (Fig. 3). ASTWOOD[14] vermutete, dass die erhöhte Einnahme von Nahrungsmitteln, welche eine Steigerung der SCN^--Bildung im Organismus hervorrufen, ein Joddefizit mit Kropfbildung bewirken könnte. ŠILINK und MARŠIKOWÁ[15] fanden bei Bewohnern von Kropfgebieten in der Slowakei einen erhöhten SCN^--Spiegel im Serum und erklärten diesen Befund durch erhöhten Verbrauch der in den Nahrungsmitteln enthaltenen Substanzen, aus welchen im Organismus SCN^- entstehen kann. JIROUSEK[16] hat besonders die Bedeutung des endogenen Stoffwechsels von SCN^- betont. Der SCN^--Gehalt von Nahrungsmitteln war nach seiner Meinung so gering, dass er von keiner praktischen Bedeutung bei der Kropfbildung sein konnte. JIROUSEK[16] fand auch, dass aus Senfölen (Isothiocyansäureester) im Organismus kein SCN^- gebildet wird[17]. Er beobachtete später, dass im Kohl Schwefelverbindungen vorkommen, welche er polarographisch und papierchromatographisch als organische Polysulfide und Trithione charakterisierte[18]. Er glaubte, dass sie mit dem Brassica-Faktor identisch sind. Diese nicht genügend charakterisierten Substanzen könnten jedoch Spaltungsprodukte schwefelhaltiger Substanzen im Kohl sein.

Einen beachtenswerten Fortschritt für das «Kohlkropf»-Problem bedeutete die vor ein paar Jahren publizierte Arbeit von LANGER und MICHAJLOVSKIJ[19], wonach viele *Brassica*-Pflanzen bedeutende Mengen präformiertes SCN^- enthalten und dieses die Quelle des SCN^--Gehalts im Organismus darstellt.

GMELIN und ich[20] haben später nachgewiesen, dass Kohl zwar kein SCN^- enthält, hingegen eine Vorstufe, aus welcher durch das Ferment «Myrosinase» SCN^- entsteht, sobald Kohl zerkleinert oder gepresst wird.

Diese Vorstufe wurde aus *Brassica oleracea sabauda* und *gongyloides* als Tetramethylammonium-Salz kristallin erhalten[21] und nach seiner Stammpflanze Glucobrassicin benannt. Durch Myrosinase wurde aus dem Glucosid bei pH 7 SCN^- quantitativ gespalten. Gleichzeitig entsteht neben Glucose und SO_4^{2-} Formaldehyd und 3,3'-Diindolylmethan (V), wahrscheinlich über 3-Hydroxymethylindol (IV). In Gegenwart von Ascorbinsäure wird 3-Hydroxymethylindol unter Bildung von Ascorbigen mit Ascorbinsäure vereinigt. Bei saurer Reaktion entsteht aus Glucobrassicin auch das Wachstumshormon 3-Indolylacetonitril. Auf Grund der Spaltprodukte konnten GMELIN und ich[22] für Glucobrassicin folgende Formel (I) feststellen.

Glucobrassicin ist das erste Senfölglucosid mit der Indolgruppe im Molekül und kann die Vorstufe von mehreren biologisch wichtigen Substanzen sein, wie aus dem Schema in Figur 3 hervorgeht. Es ist noch nicht bewiesen, dass die enzymatischen Abspaltungsreaktionen des Glucobrassicins wirklich in der intakten Pflanze stattfinden, weil die Myrosinasewirkung erst beim Zerquetschen von Pflanzengewebe festzustellen ist.

[14] E. B. ASTWOOD, Ann. N.Y. Acad. Sci. *50*, 419 (1949).
[15] K. ŠILINK und L. MARŠIKOWÁ, Nature *167*, 528 (1951).
[16] L. JIROUSEK, Physiologia Bohemoslovenica *5*, 316 (1956).
[17] L. JIROUSEK, Naturwiss. *42*, 536 (1955).
[18] L. JIROUSEK, Naturwiss. *43*, 328 (1956); *45*, 211 (1958). – L. JIROUSEK und L. STÁRKA, Naturwiss. *45*, 386 (1958).
[19] N. MICHAJLOVSKIJ und P. LANGER, Z. physiol. Chem. *312*, 26 (1958). – P. LANGER und N. MICHAJLOVSKIJ, Z. physiol. Chem. *312*, 31 (1958).
[20] R. GMELIN und A. I. VIRTANEN, Acta chem. scand. *14*, 507 (1960).
[21] R. GMELIN, M. SAARIVIRTA und A. I. VIRTANEN, S. Kemistilehti *B 33*, 172 (1960).
[22] R. GMELIN und A. I. VIRTANEN, S. Kemistilehti B *33*, 15 (1961).

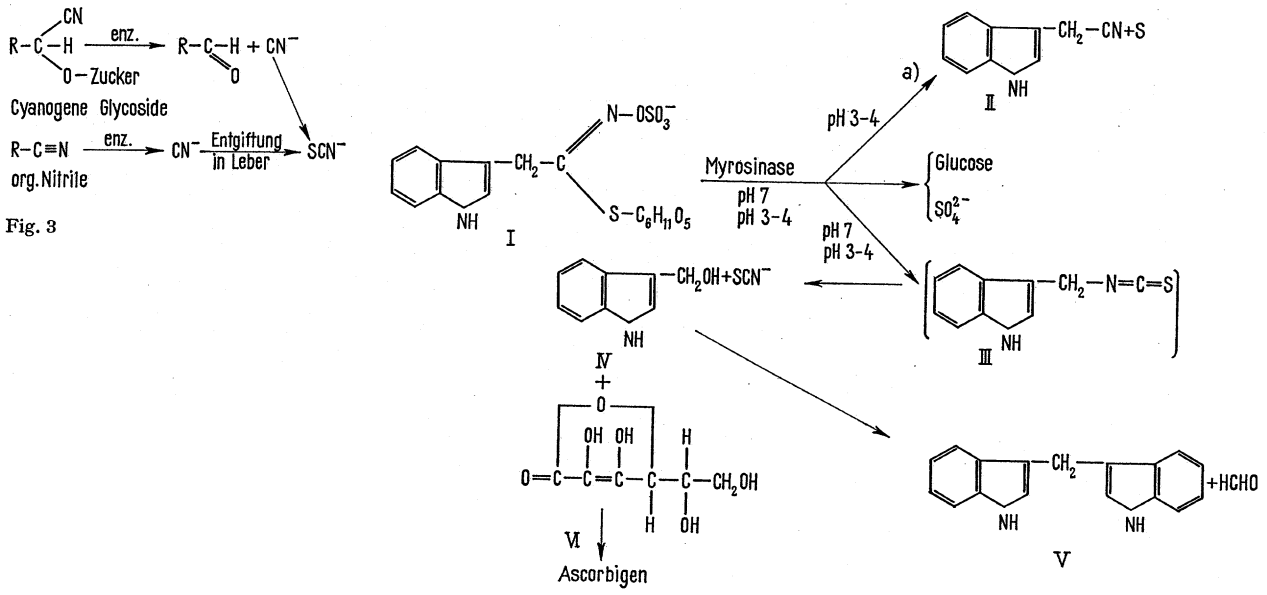

Fig. 3

Beim Verzehren von Kohl entsteht neben SCN^- auch Ascorbigen, da Kohl stets Ascorbinsäure enthält. Auf Grund der Struktur des Glucobrassicins ist die von PROCHÁZKA und ŠANDA[23] vorgeschlagene Formel für Ascorbigen nicht mehr wahrscheinlich. Nach unseren Arbeiten kann man wie schon oben gesagt annehmen, dass Ascorbigen aus 3-Hydroxymethylindol und Ascorbinsäure durch Wasserabspaltung entsteht. Wenn 3-Hydroxymethylindol und Ascorbinsäure oder Indol, Formaldehyd und Ascorbinsäure in Wasser erhitzt wurden, konnte man Ascorbigen synthetisieren (GMELIN und VIRTANEN). Die Struktur von Ascorbigen ist noch nicht sichergestellt.

In *Brassica*-Spezies kennt man bisher kein anderes Senfölglucosid als Glucobrassicin, aus welchem enzymatisch SCN^- abgespalten wurde*. Man kann darum Glucobrassicin in diesen Pflanzen quantitativ durch Bestimmung von SCN^- feststellen, das bei pH 7 durch Myrosinase in Methanolextrakt der nicht zerquetschten Pflanzenteile schnell entsteht[24]. Tabelle I enthält einige SCN^--Bestimmungen von verschiedenen *Brassica*-Spezies[16].

In Wirsingkohl (*B. oleracea* var. *sabauda*) wird am meisten SCN^- gebildet. Dies stimmt überein mit den analytischen Befunden von MICHAJLOVSKIJ und LANGER[25], die SCN^- in verschiedenen Kohlarten und in Kohlrabi in zwei Jahreszeiten und in verschiedenen Gegenden der Slowakei bestimmt haben.

Die in Wirsingkohl im Herbst enzymatisch gebildete SCN^--Menge ist so gross, dass der Mensch in einem Kilo frischen Kohls etwa 300 mg SCN^- einnehmen kann. Diese Kohlmenge enthält nur ca. 80 g Trockensubstanz und entspricht knapp 250 Kalorien. Wenn der Mensch einen wesentlichen Teil seines Energiebedarfs mit Kohl decken wollte, müsste er täglich mehrere Kilo davon essen. In einer solchen Situation ist es schon offenbar, dass die dabei zugeführte SCN^--Menge zur Kropfbildung führt, wenn die Nahrung nicht ausserordentlich viel Jod zur Beseitigung der Thiocyanatwirkung enthält. Schon 300 mg SCN^- pro Tag regelmässig eingenommen genügen wahrscheinlich zur Kropfbildung, wenn die täglich eingenommene Jodmenge nicht die in vielen Gegenden übliche Menge (unter 100 γ) überschreitet.

Die Abhängigkeit der durch SCN^- veranlassten Kropfbildung vom Jodgehalt der Nahrung geht aus folgenden in unserem Laboratorium mit Ratten ausgeführten Fütterungsversuchen hervor (Tab. II).

Auf Grund dieser Resultate ist es möglich, dass schon relativ bescheidene Thiocyanatmengen in der Nahrung des Menschen strumigen wirken können, wenn die täglich eingenommene Jodmenge nahe der Mangelgrenze liegt; handelt es sich doch stets um Jodmangel, wenn Thiocyanat zur Kropfbildung führt.

GMELIN und ich[26] beobachteten vor ein paar Jahren, dass in einigen *Cruciferae*-Pflanzen aus Senfölglucosiden neben oder statt Isothiocyansäureestern, also Senfölen, entsprechende Thiocyansäureester enzymatisch entstehen. Es handelt sich hier um einen neuen Typ von Naturstoffen. Die Umlagerungsreaktionen verlaufen dabei nach folgendem Schema (Fig. 5).

Als Beispiel sei erwähnt, dass in den zerkleinerten Samen und Frischpflanzen von *Lepidium ruderale* und *sativum* Benzylthiocyanat neben Benzylisothiocyanat (Fig. 5) entsteht. Benzylthiocyanat wurde kristallin isoliert.

Organische Thiocyanate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer chemischen Eigenschaften und physiologischen Wirkungen wesentlich von Senfölen. Wird einer Ratte Benzylthiocyanat injiziert, so steigt der SCN^--Gehalt im Blut. Die schilddrüsenhemmende Wirkung von Benzylthiocyanat scheint nach den bisherigen Arbeiten in diesem Laboratorium der abgespaltenen SCN^--Menge zu entsprechen.

Die eigentliche Ursache dafür, dass der enzymatische Abbau der Senfölglucoside auf zwei verschiedene Arten stattfinden kann, ist noch ungeklärt. Neulich haben GAINES und GOEHRING[27] experimentell Beweise erbracht, dass «Myrosinase» in Wirklichkeit aus zwei Enzymen besteht, von denen das eine Glucose, das andere Schwefelsäure abspaltet. Wenn dies zutrifft, könnte es möglich sein, dass die relative Aktivität dieser Enzyme in verschiedenen Pflanzen ungleich ist und dass die Richtung des Abbaus davon abhängt.

Von anderen im Organismus SCN^--bildenden Pflanzenstoffen sind cyanogene Glycoside schon oben erwähnt worden. FLUX et al.[28] haben experimentell bewiesen, dass cyanogene Glycoside, Lotaustralin und Linamarin in wilden Weisskleesorten den SCN^--Gehalt

Tab. I. Bildung von SCN^- durch Myrosinase in *Brassica*-Spezies[20]

Brassica-Spezies	SCN^- gebildet mg/100 g frische Pflanze
B. oleracea var. *sabauda*[a]	27–31
B. oleracea var. *gemmifera*[a]	10
B. oleracea var. *capitata*[a]	4
B. oleracea var. *cretica*[a]	4
B. napus var. *rapifera*[b]	8,8
B. napus (Sommer Raps)[a]	2,5
B. rapa (Winter Rybsen)[a]	1,7

[a] Blätter [b] Wurzel

[23] Ž. PROCHÁZKA und V. ŠANDA, Coll. Czech. Chem. Commun. *25*, 270 (1960).

* *Zusatz während der Drucklegung:* Eben wurde in der Kohlrübe und in einigen Kohlsorten neben Glucobrassicin ein *N*-substituiertes Glucobrassicin gefunden. Aus diesem Thioglucosid, das rein dargestellt wurde, wird auch SCN^- enzymatisch abgespalten. In diesen Fällen werden beide Thioglucoside zusammen bestimmt (GMELIN und VIRTANEN).

[24] R. GMELIN und A. I. VIRTANEN, Acta chem. scand. *14*, 507 (1960).

[25] N. MICHAJLOVSKIJ und P. LANGER, Z. physiol. Chem. *317*, 30 (1959).

[26] R. GMELIN und A. I. VIRTANEN, Acta chem. scand. *13*, 1474 (1959).

[27] R. D. GAINES und K. J. GOERING, Res. Commun. *2*, 207 (1960).

[28] D. S. FLUX, G. W. BUTLER, J. M. JOHNSON, A. C. GLENDAY und G. B. PETERSEN, New Zealand J. Sci. Technol. A *38*, 88 (1956).

des Serums und des Urins bei Versuchstieren erhöhen. Die kropfbildende Wirkung von Weissklee, Erdnuss und Soja wird durch erhöhte Jodeinnahme ganz oder zum grossen Teil beseitigt. Die Auffassung von SHRINIVASAN et al.[3] von der chemischen Natur der strumigenen Faktoren der Erdnuss wurde schon oben erwähnt; die entsprechenden Faktoren in Soja[29] sind unbekannt.

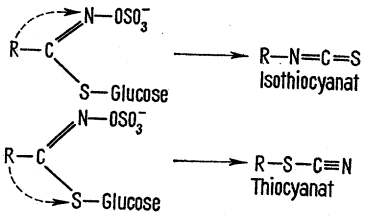

Fig. 5

Von den in Pflanzen entstehenden thyreostatisch wirkenden Substanzen, welche die Oxydation von Jodid zu Jod und die Hormonsynthese hemmen, sind die Thiooxazolidone gut charakterisiert. HERCUS und PURVES[30] machten 1936 die wichtige Beobachtung, dass sich bei den Ratten regelmässig ein Kropf entwickelt, wenn sie mit den Samen einiger Brassica-Pflanzen gefüttert wurden. Diese Beobachtung hat man ohne Ausnahme überall bestätigen können. Es zeigte sich, dass der «Brassicasamen-Kropf» nicht mit Jodid, sondern nur mit Thyroxin zu bekämpfen ist und sich dadurch von dem «Kohl-Kropf» unterscheidet.

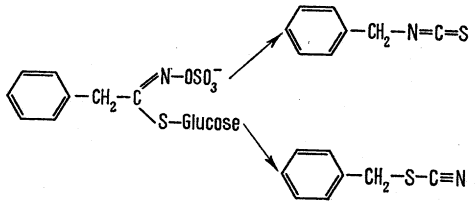

Fig. 6

KENNEDY[31] nahm 1942 an, dass Allylthioharnstoff die natürliche goitrogene Substanz sein könnte. Bald danach folgten Arbeiten von mehreren Autoren[32,33], welche zeigten, dass einige Thioharnstoffe und Sulfonamide die Biosynthese von Thyroxin hemmen und dadurch strumigen wirken. In der Literatur findet man

[29] A. W. HALVERSON, M. ZEPPLIN und E. B. HART, J. Nutrition *38*, 115 (1949).
[30] C. E. HERCUS und H. D. PURVES, J. Hyg. Camb. *36*, 182 (1936).
[31] T. H. KENNEDY, Nature *150*, 233 (1942).
[32] C. G. MACKENZIE und J. B. MACKENZIE, Endocrinology *32*, 185 (1943).
[33] E. B. ASTWOOD, J. SULLIVAN, A. BISSEL und R. TYSLOWITZ, Endocrinology *32*, 210 (1943).

Tab. II. Die Abhängigkeit der strumigenen Wirkung von SCN^- vom Jodgehalt der Nahrung. Rattenversuch Nr. 45. 23. 8.–14. 11. 1960. 6 Gruppen à 10 Ratten, 3 Gruppen (A) 2 γ Jod/Tier/Tag, 3 Gruppen (B) 16 γ Jod/Tier/Tag. Grundnahrung in allen Gruppen gleich. Gewichtszunahme der Ratten in verschiedenen Gruppen, g/Tier.

Tag	Gruppe A			Gruppe B		
	Kontrollen	0,64 mg SCN^-/Tag	5,8 mg SCN^-/Tag	Kontrollen	0,70 mg SCN^-/Tag	7,5 mg SCN^-/Tag
24. 8.	67,4	67,7	67,1	66,0	67,9	67,5
31. 8.	78,7	80,3	77,2	74,0	79,0	81,1
7. 9.	91,3	91,0	82,3	83,6	90,3	87,6
14. 9.	103,9	103,8	95,7	98,6	103,1	102,3
21. 9.	109,2	107,8	102,5	104,7	108,6	107,5
28. 9.	114,4	110,2	108,6	110,1	113,0	113,6
5. 10.	118,5	113,8	112,1	113,3	116,2	115,1
12. 10.	117,5	114,3	115,3	111,4	117,3	115,0
19. 10.	125,3	123,0	121,8	121,1	124,1	124,3
26. 10.	128,9	127,0	124,0	123,4	128,0	128,0
2. 11.	131,8	129,6	126,6	125,6	130,7	131,7
9. 11.	136,3	133,6	129,1	129,7	134,5	135,0
Gewicht der Schilddrüse						
mg/Tier	15,8	19,7	27,1	8,6	9,8	10,7
Jod in Schilddrüse und Blutserum						
γ J/mg Schilddrüse	0,060	0,041	0,022	1,16	1,06	0,58
γ J/100 ml Blut	1,7	1,1	1,2	6,8	6,0	7,5
γ SPJ/100 ml Blut	1,7	1,2	1,2	3,2	3,5	3,8
Histologische Auswertung der Schilddrüsenpräparate						
Kolloid	5,9%	5,8%	0,9%	30,8%	22,7%	22,8%
Epithel	79,4%	85,4%	88,8%	47,8%	59,8%	61,4%
Stroma	14,7%	8,8%	10,3%	21,4%	17,5%	15,8%
SH-Verbindungen in der Leber als Glutathion mg/g Leber. Polarographische und ampèrometrische Bestimmungen						
polarographisch	2,35	2,56	2,63	2,46	2,37	2,60
ampèrometrisch	3,33	3,30	3,67	2,83	2,80	3,81

nach der Veröffentlichung der Mitteilung von KENNEDY[31] einige Angaben über das Vorkommen von Thioharnstoffderivaten in Pflanzen. Es ist aber sehr wohl möglich, dass die gefundenen Thioharnstoffe Kunstprodukte sind. Die Senföle reagieren nämlich leicht mit Ammoniak bzw. Aminen nach der Gleichung: $R-N=C=S + NH_3(RNH_2) \rightarrow R-NH-C(=S)-NH_2$.

Im Jahr 1949 gelang es ASTWOOD, GREER und ETTLINGER[34], das Goitrin, *L*-5-Vinyl-2-Thiooxazolidon (VTO) aus den zerkleinerten Kohlrüben und den mit Wasser behandelten zerkleinerten Brassicasamen zu isolieren. Der thyreostatische Effekt dieser Substanz war beim Menschen ebenso gross wie der von Propylthiouracil, das zu den stärksten Hemmstoffen der Schilddrüsenfunktion gezählt wurde. Andere, in bestimmten *Cruciferae*-Samen enzymatisch entstehende Thiooxazolidonderivate sind Dimethylthio-oxazolidon, isoliert von HOPKINS[35] aus *Conringia orientalis*, und Phenylthio-oxazolidon, isoliert von KJAER und GMELIN[36] aus *Barbarea vulgaris*. Die entsprechenden Thioglucoside sind auch isoliert worden. Bis vor kurzem war man allgemein der Auffassung[5], dass das Thioglucosid, Progoitrin, ohne die pflanzliche Thioglycosidase («Myrosinase») nicht im tierischen Organismus hydrolysiert wird. GREER et al.[37] haben jedoch gefunden, dass Progoitrin ohne «Myrosinase» sowohl im Ratten- als auch im menschlichen Organismus zu VTO verwandelt wird.

Nachdem ETTLINGER und LUNDEEN[38] nachgewiesen hatten, dass die Senfölglucoside Hydroxylaminderivate sind, wurde die frühere Strukturformel dieser Glucoside von diesen Forschern wesentlich korrigiert und ihre neue Formel durch Synthese bestätigt. Die Entstehung von Thiooxazolidon aus den in Pflanzen vorkommenden Senfölglucosiden, welche am Kohlenstoffatom 2 die Hydroxylgruppe enthalten müssen, erfolgt nach der neuen Glucosidformel folgendermassen (Fig. 7) (GREER[39], KJAER et al.[40], SCHULTZ und WAGNER[41]).

Das reichliche Vorkommen von VTO in vielen Brassicasamen gab eine Erklärung für das Zustandekommen des «Brassicasamen-Kropfes». ASTWOOD et al. konnten damals mit der von ihnen verwendeten Analysenmethode die Entstehung von VTO, auch Goitrin genannt, in Brassica-Frischpflanzen nicht nachweisen. In unserem Laboratorium wurde jedoch vor ein paar Jahren VTO auch in zerquetschtem Kohl gefunden[42], nachdem KREULA und KIESVAARA[43] eine empfindliche Analysenmethode entwickelt hatten. Unabhängig von den Befunden in diesem Laboratorium haben ALTAMURA et al.[44] etwas später über das Vorkommen von Progoitrin in winzigen Mengen in Kohl berichtet. Sie haben VTO massenspektrographisch bestimmt.

In Tabelle III sind einige VTO-Bestimmungen von verschiedenen Kohlsorten und Kohlrüben im Herbst und nach etwa 6monatiger Lagerung angeführt.

Nach diesen Resultaten hätte die untersuchte Weisskohlsorte im Herbst nur etwas weniger VTO enthalten als die Kohlrübe. Das ist nicht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen, dass Kohlrübe antithyroidale Wirkung hervorruft, welche nur teilweise durch Jodzugabe zu verhindern ist[5], wogegen der «Kohlkropf» sich nicht entwickelt, wenn die Nahrung genügend Jod enthält. Der gefundene VTO-Gehalt des Preßsaftes sowohl von Kohl als von Kohlrübe war jedoch so niedrig, dass die antithyreoidale Wirkung von VTO nur bei übermässigem Verbrauch dieser Vegetabilien in Frage kommen kann. Ohne grösseres Analysenmaterial von verschiedenen Kohl- und Kohlrübensorten bleibt unklar, welche Bedeutung diesen allgemein gebrauchten Vegetabilien als VTO-Quelle zukommt.

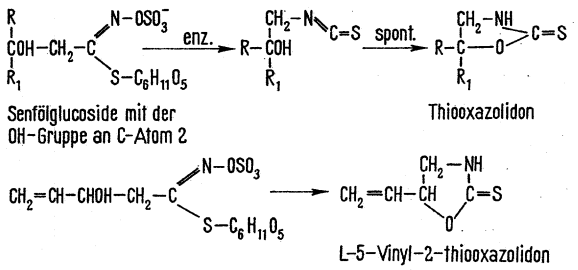

Fig. 7

Tab. III. VTO-Gehalt des Preßsaftes einiger Kohlsorten und der Kohlrübe (nach Bestimmungen von KREULA und KIESVAARA[43]).

Datum	VTO γ/ml	Trockensubstanz des Kohls %	Kohlsorte
9. 9. 1958	24	8,3	Weisskohl
17. 3. 1959	1	8,2	Weisskohl
17. 3. 1959	60	—	Weisskohl, die jüngsten Herzblätter
11. 9. 1958	18	9,7	Rotkohl
3. 4. 1959	5	8,3	Rotkohl
15. 9. 1958	28	—	Kohlrübe
15. 10. 1958	25	—	Kohlrübe
30. 3. 1959	0	—	Kohlrübe
15. 1. 1961	22	—	Kohlrübe

[34] E. B. ASTWOOD, M. A. GREER und M. G. ETTLINGER, J. biol. Chem. *181*, 121 (1949).
[35] C. Y. HOPKINS, Can. J. Reb. 16 B, 341 (1938).
[36] A. KJAER und R. GMELIN, Acta chem. scand. *11*, 906 (1957).
[37] M. A. GREER, S. IINO und S. BARR, Fourth International Goitre Conference, Abstracts, Excerpta Medica Foundation (1960).
[38] M. G. ETTLINGER und A. J. LUNDEEN, J. Amer. chem. Soc. *78*, 4172 (1956).
[39] M. A. GREER, J. Amer. chem. Soc. *78*, 1260 (1956).
[40] A. KJAER, R. GMELIN und R. BOE JENSEN, Acta chem. scand. *10*, 432 (1956).
[41] O. E. SCHULZ und W. WAGNER, Arch. Pharm. *289/61*, 597 (1956).
[42] A. I. VIRTANEN, M. KREULA und M. KIESVAARA, Acta chem. scand. *12*, 580 (1958).
[43] M. KREULA und M. KIESVAARA, Acta chem. scand. *13*, 1375 (1959).
[44] M. R. ALTAMURA, L. LONG Jr. und T. HASSELSTRÖM, J. biol. Chem. *234*, 1847 (1959).

In Tabelle IV sind einige VTO-Bestimmungen von Samen und in Tabelle V von grünen Teilen verschiedener *Cruciferae*-Pflanzen angeführt (KREULA und KIESVAARA[43]). Aus den Analysenwerten geht hervor, dass in einigen als Grünfutter verwendeten Rapsarten und Kohlrübenblättern nicht unbedeutende Mengen Progoitrin vorkommen. Wenn man den hohen Wassergehalt dieser Futterpflanzen und die grossen täglichen Rationen, welche die Kühe fressen, berücksichtigt, kann die eingenommene Menge von Progoitrin bei einseitiger Fütterung beachtenswert sein. Im Markstammkohl ist die Bildung von Vinylthiooxazolidon dagegen sehr gering. Auf Grund des Progoitringehalts des Futters kann jedoch nicht die wirklich in den Organismus der Kuh übergegangene VTO-Menge geschätzt werden, da dem Panseninhalt zugesetztes VTO in *in vitro*-Versuchen schon nach einigen Stunden verschwand. Man kann darum annehmen, dass das beim Kauen und im Pansen durch das pflanzliche «Myrosinase» gebildete VTO nur zum Teil aus dem Pansen ins Blut übergeht.

Der Mensch isst zwar kein Grünfutter, aber er trinkt Milch, welche von Kühen stammen kann, die mit *Brassica*-Pflanzen gefüttert wurden oder auf der Weide als Unkraut wachsende *Cruciferae*-Pflanzen eingenommen haben. Es erhebt sich darum die wichtige Frage, ob und in welchem Umfang strumigene Substanzen vom Pansen oder Darmkanal in die Milch übergehen können. Da in den vergangenen Jahren hier und dort von medizinischer Seite wiederholt behauptet wurde, dass Milch strumigene Eigenschaften besitzen kann, haben wir uns diesem Problem näher zugewandt.

Zuerst bestimmten wir qualitativ und quantitativ den Übergang von VTO und SCN^- vom Futter in die Milch. Da die enzymatische Bildung dieser Substanzen in dem Pansen der Kuh offenbar quantitativ stattfindet – bei 40°C und pH ca. 6,5 ist die Bildung von VTO im Pflanzenhomogenat schon in 2 h und von SCN^- in noch kürzerer Zeit vollständig – wäre ihr Übergang vom Pansen in das Blut und von hier aus in die Milch wenigstens einigermassen denkbar. Dieses Problem ist in unserem Laboratorium durch Fütterungsversuche mit Milchkühen untersucht worden[45] (Tabelle VI).

Beim Aufbewahren der gemolkenen Milchproben, sogar bei 0°C, verschwindet VTO oft innerhalb von einigen Stunden. Durch Zusatz von Schwefelwasserstoff wird VTO zum grossen Teil regeneriert. Wenn die Milchprobe sofort nach dem Melken bis 85°C erhitzt wird, bleibt der VTO-Gehalt unverändert, bei niedriger Temperatur sogar mehrere Tage. Bei den VTO-Bestimmungen, deren Resultate in Tabelle VI angeführt sind, wurden erhitzte Milchproben angewendet.

Aus Tabelle VI geht hervor, dass höchstens etwa 0,05% des verfütterten oder des im Futter enzymatisch gebildeten Vinylthiooxazolidons in die Milch übergeht. Der Übergang erfolgt schnell, denn schon 2 h nach der

Tab. IV. Vinylthio-oxazolidon mg/g, gefunden in zerquetschten, angefeuchteten Samen von *Cruciferae*-Pflanzen[43]

Spezies	Proben	VTO Variationsbreite mg/g	Mittelwerte mg/g
Sommer-Raps	8	2,3 – 4,2	3,16
Winter-Raps	11	7,7 –12,3	8,96
Sommer-Rybsen	3	0,2 – 0,8	0,46
Winter-Rybsen	16	0,04– 0,7	0,27
Grossblättrige Wasserrübe	9	0,2 – 3,5	1,16
Wasserrübe	2	0,5 – 0,9	0,70
Kohlrübe	9	3,2 –14,5	6,70
Markstammkohl	1	—	1,07
Rettich	1	—	0,04

Tab. V. Vinylthio-oxazolidon, gefunden in Preßsaft von grünen Teilen (Blätter und Stämme) verschiedener *Cruciferae*-Pflanzen[43]

Spezies	Proben	VTO Variationsbreite µg/ml	Mittelwerte µg/ml
Sommer-Raps V[a]	1	–	4
Sommer-Raps K[b]	8	2–40	14
Winter-Raps V	9	7–73	33
Winter-Raps K	4	23–135	69
Sommer-Rybsen K	2	3– 60	32
Winter-Rybsen K	1	–	24
Wasserrübe K	1	–	72
Grossblättrige Wasserrübe V	4	11– 55	25
Markstammkohl V	3	0– 8	3
Markstammkohl K	1	–	9

[a] V = Feldversuch [b] K = Gewächshaus

Tab. VI. Übergang von Vinylthio-oxazolidon in Milch. Experimente mit Kühen[45]

500 mg kristallines VTO einmal in den Pansen eingeführt						
Vor VTO-Dosis	0 nach	2 h	6,5 h	10,5 h	24 h	48 h
VTO-Gehalt der Milch γ/l	190	35	17	+ ?	0	
VTO, übergegangen in Milch	0,035	0,013	0,006			
% des gegeb. VTO	0,05					
100 g zerquetschte, angefeuchtete Samen von Sommer-Raps = 800 mg VTO	nach	12 h	24 h	36 h	48 h	
VTO-Gehalt der Milch, γ/l		77	26	17	0	
% des Total-VTO	0,02					
1,6 g kristallines Progoitrin = 525 mg VTO	nach	12 h				
VTO-Gehalt der Milch, γ/l		Spuren				
2 × 15 kg Markstammkohl kg/Tag = 66 mg VTO	nach	12 h				
VTO-Gehalt der Milch, γ/l		4				
% des Total-VTO	0,05					
10 kg Grünraps = 280 mg VTO	nach	12 h				
VTO-Gehalt der Milch, γ/l		20				
% des Total-VTO	0,04					

[45] A. I. VIRTANEN, M. KREULA und M. KIESVAARA, Acta chem. scand. *13*, 1043 (1959).

Fütterung von reinem VTO enthält die gemolkene Milch etwa $^2/_3$ des in die Milch sekretierten Total-VTO. Das ist ein Beweis dafür, dass die Substanz schon vom Pansen aus ins Blut übergeht. Wurde der Kuh kristallines Progoitrin, also das Thioglucosid, ohne Brassicapflanzen verfüttert, so konnten nach 12 h nur Spuren von VTO in der Milch gefunden werden. Im Pansen wird also Progoitrin ohne das pflanzliche Enzymsystem nicht nachweisbar hydrolysiert.

Nach diesen Ergebnissen kann Milch unter bestimmten Fütterungsbedingungen zwar minimale Mengen Vinylthiooxazolidon enthalten, aber die Menge ist so klein (über 0,1 mg VTO/l Milch wurden nie gefunden), dass dadurch keine Gefahr einer strumigenen Wirkung der Milch entstehen kann. In Konsummilch und in Milchproben von Molkereien haben wir in Finnland nie VTO gefunden.

Soeben haben BACHELARD und TRIKOJUS[46] gefunden, dass Cheirolin (3-Methylsulphonylpropylsenföl) strumigene Eigenschaften hat. Nach Verfütterung von 1 g Cheirolin konnten wir[47] in der Milch weder Cheirolin noch daraus gebildeten Thioharnstoff[46] ($CH_3 \cdot SO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH)_2C{=}S$ finden.

Wir haben sowohl durch Verfütterung von SCN^- als auch von Kohl, Markstammkohl und Kohlrüben den Übergang von SCN^- in die Milch untersucht. Die Milch finnischer Molkereien enthält während der Stallfütterung durchschnittlich nur etwa 0,2 mg% SCN^-. Im Sommer ist der Gehalt etwas höher, etwa 0,4 mg%. In den Milchproben, welche wir monatlich durch das ganze Jahr von der Schweiz erhalten haben, ist 0,4 bis 0,6% SCN^- gefunden worden, also etwas mehr als in der in Finnland produzierten Milch.

Wenn den Versuchskühen grosse Mengen von Kohlrüben oder Markstammkohl verfüttert wurden, stieg der SCN^--Gehalt der Milch auf 0,8 mg%. Wenn so grosse Mengen wie 6 g SCN^- als Kalium- und Ammoniumsalz auf einmal einer Kuh gegeben wurde, enthielt die Milch, welche 10 h nach der Fütterung gemolken wurde, 1,75 mg% SCN^- [48] (Fig. 8).

Nach diesen Resultaten scheint es praktisch nicht möglich zu sein, Kuhmilch zu produzieren, deren SCN^--Gehalt wesentlich über 1 mg% liegt. In 1 l Milch kann der Mensch folglich höchstens ungefähr 10 mg SCN^- erhalten, eine Menge, welche weder bei Erwachsenen noch bei Kindern erwiesenermassen Störungen der Schilddrüsenfunktion verursachen kann, wenn der Jodgehalt der Nahrung nicht an der Mangelgrenze liegt. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass WRIGHT[49] 4,6 mg SCN^- in 100 ml Ziegenmilch (nicht in Kuhmilch, wie in der Literatur[2] zitiert ist) gefunden hat, wenn die Tiere mit Markstammkohl gefüttert wurden.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Behauptungen in der Literatur von den strumigenen Eigenschaften der Milch wirklich experimentell gestützt sind. Die spärlichen experimentellen Unterlagen, auf Grund deren man diese Behauptungen aufgestellt hatte, berechtigen nach meiner Ansicht nicht zu einer so schwerwiegenden Folgerung.

In den letzten Jahren sind mir experimentelle Arbeiten, in denen eine strumigene Wirkung der Milch behauptet wird, besonders von zwei Seiten bekannt. CLEMENTS und WISHART[50] teilten 1956 mit, dass in bestimmten Teilen Tasmaniens gehäufte Strumafälle auftraten, obwohl dort mit Jodidgaben regelmässig Kropfprophylaxe betrieben wurde. Sie nahmen an, dass die Zunahme der Kropffälle auf einen vermehrten Anbau und Verfütterung einer Markstammkohlsorte (chou moellier kale, *Brassica oleracea moelleria*) zurückzuführen sei. Sie stützten ihre Auffassung auf einige Versuche an Ratten und Menschen, wobei die Jodaufnahme der Schilddrüse unter Anwendung von J^{131} bestimmt wurde[50,51]. Bei ihren Schlussfolgerungen haben diese Forscher jedoch nicht berücksichtigt, dass schon allein die Salze, welche in ihrem Äthanolextrakt aus Milch enthalten sind, in Ratten injiziert eine Hemmung der Jodaufnahme hervorrufen können. In entsprechenden Kontrollversuchen konnten wir mit einem Äthanolextrakt aus Konsummilch bereits eine starke Hemmung der Jodaufnahme finden. Ähnliche Hemmeffekte liessen sich jedoch auch mit künstlichen Salzmischungen erzielen, welche in ihrer Zusammensetzung den Äthanolextrakten der Milch entsprachen.

Wir haben bei unseren Versuchen beobachtet, dass auch mit beliebigen Äthanolextrakten aus Pflanzen oft unspezifische Hemmungen der Jodaufnahme auftreten, und vertreten deshalb die Auffassung, dass man mit Schlussfolgerungen sehr zurückhaltend sein muss,

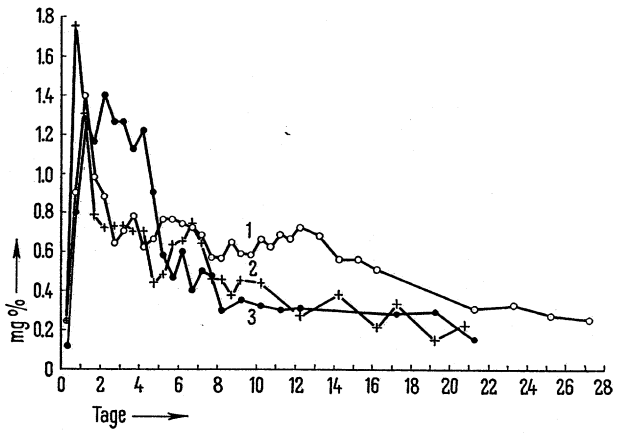

Fig. 8. SCN^--Gehalt der Milch von Kühen, denen verschiedene Dosen K- und NH_4-Thiocyanat gegeben wurden. 1. Kuh Häyri: 5,46 g SCN^- in zwei Dosen 16. 1. 1960; 2. Kuh Häyri: 6 g SCN^- auf einmal 29. 2. 1960; 3. Kuh Mila: 24 g SCN^- in acht Dosen binnen vier Tagen.

[46] M. S. BACHELARD und V. M. TRIKOJUS, Nature *185*, 80 (1960).
[47] R. GMELIN und A. I. VIRTANEN, nicht publiziert.
[48] A. I. VIRTANEN und R. GMELIN, Acta chem. scand. *14*, 941 (1960).
[49] E. WRIGHT, Nature *181*, 1602 (1958).
[50] F. W. CLEMENTS und J. W. WISHART, Metabolism *5*, 623 (1956).
[51] F. W. CLEMENTS, Brit. med. Bull. *16*, 133 (1960).

wenn die Wirkung der Extrakte unbekannter Zusammensetzung auf die Hemmung der Jodaufnahme erklärt werden soll.

In unserem Laboratorium ist die mögliche thyreostatische Wirkung der Milch sowohl in langdauernden Fütterungsversuchen mit Ratten als auch in kurzdauernden Versuchen mit Menschen geprüft worden. In den letztgenannten Versuchen kam die Standardmethode für die Bestimmung der Wirkung von antithyroidalen Substanzen auf die J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse beim Menschen zur Anwendung (STANLEY und ASTWOOD[52], MACGREGOR und MILLER[53]). Diese Methode haben auch CLEMENTS und WISHART gebraucht. VILKKI et al.[54] haben insgesamt 25 Versuche mit 22 Freiwilligen aus unserem Laboratorium durchgeführt. Jede Versuchsperson trank am Morgen nüchtern 1,1–2,1 l Milch kurze Zeit nach Einnahme von 1–5 μc J^{131}. Die Fütterung der Kühe, deren Milch bei den Versuchen verwendet wurde, war sehr verschieden. Grünraps (Sommer- und Wintersorten), Weisskohl, Rotkohl, Markstammkohl und grossblättrige Wasserrüben wurden in Tagesrationen von 20 bis 30 kg/Kuh, entsprechend etwa 25 bis 35% der totalen Futtermenge, gegeben. Als «Kontrollmilch» wurde Konsummilch von Helsinki und mit Heu oder mit Silage (Rotklee-Grasmischung) produzierte Milch angewendet. In keinem einzigen Fall wurde die Aufnahme von radioaktivem Jod durch die Milcheinnahme beeinflusst (Fig. 9). Zur Kontrolle, ob die gebrauchte Bestimmungsmethode zweckmässig funktionierte, wurden den Versuchspersonen etwa 3 h nach dem Milchtrinken 50–100 mg VTO oder 5 mg Neomercazol verabreicht. Wie aus den Kurven in Figur 10 hervorgeht, wurde die Aufnahme von J^{131} danach stark gehemmt.

In einem eben publizierten Artikel teilt CLEMENTS[51] mit, dass in seinen neuen Versuchen die Aufnahme von J^{131} durch die mit Markstammkohl produzierte Milch nicht regelmässig beeinflusst wurde. GREENE et al.[55] haben in England versucht, die Experimente von CLEMENTS zu wiederholen. Der Einfluss der Milch auf die Aufnahme von J^{131} war in ihren Versuchen sehr klein. Auf der Weide produzierte Milch hatte etwas stärkere Wirkung als Kontrollmilch. Diese hatte wieder dieselbe Wirkung wie «chou-moellier»-Milch. Es ist doch fraglich, ob bei diesen Versuchen überhaupt eine Hemmung festzustellen war, da andere mitwirkende Faktoren, wie besonders der Jodgehalt der Milch, nicht bestimmt waren. Das war auch der Fall in den Versuchen von CLEMENTS.

Bei den Untersuchungen von VILKKI et al.[54] in diesem Laboratorium wurden Totaljod, proteingebundenes Jod im Serum (SPJ) und SCN^--Gehalt im Blut bestimmt. Die Mittelwerte dieser Bestimmungen gehen aus Tabelle VII hervor.

In Milchproben wurden VTO, SCN^- und Totaljod bestimmt. Nur in 2 Milchproben von Kühen, welche mit 30 kg Grünraps (Lembke) und mit grossblättriger

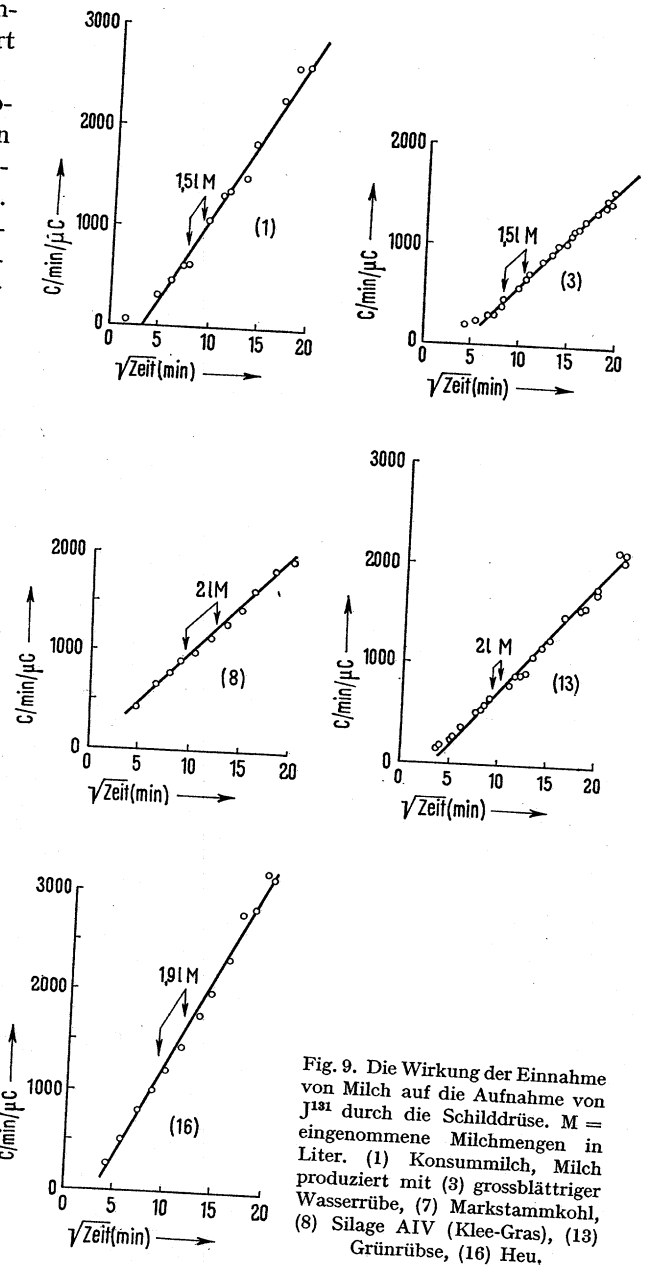

Fig. 9. Die Wirkung der Einnahme von Milch auf die Aufnahme von J^{131} durch die Schilddrüse. M = eingenommene Milchmengen in Liter. (1) Konsummilch, Milch produziert mit (3) grossblättriger Wasserrübe, (7) Markstammkohl, (8) Silage AIV (Klee-Gras), (13) Grünrübse, (16) Heu.

Tab. VII. SCN^--, SPJ- und Totaljod-Gehalt des Blutserums der Versuchspersonen, Mittelwerte. (Gruppen: Männer-Frauen, Raucher-Nichtraucher.)

	SCN^- mg/l		Totaljod γ/100 ml		SPJ γ/100 ml	
	Nicht-raucher	Raucher	Nicht-raucher	Raucher	Nicht-raucher	Raucher
Frauen	2,1	11,0	5,4	5,6	5,2	5,1
Männer	2,3	8,4	6,9	6,0	6,4	5,3

[52] M. M. STANLEY und E. B. ASTWOOD, Endocrinology *41*, 12 (1947).
[53] A. C. MACGREGOR und H. MILLER, Lancet I *1953*, 881.
[54] P. VILKKI, M. KREULA und E. PIIRONEN, nicht publiziert.
[55] R. GREENE, H. FARRAN und R. F. GLASCOCK, J. Endocrin. *17*, 272 (1958).

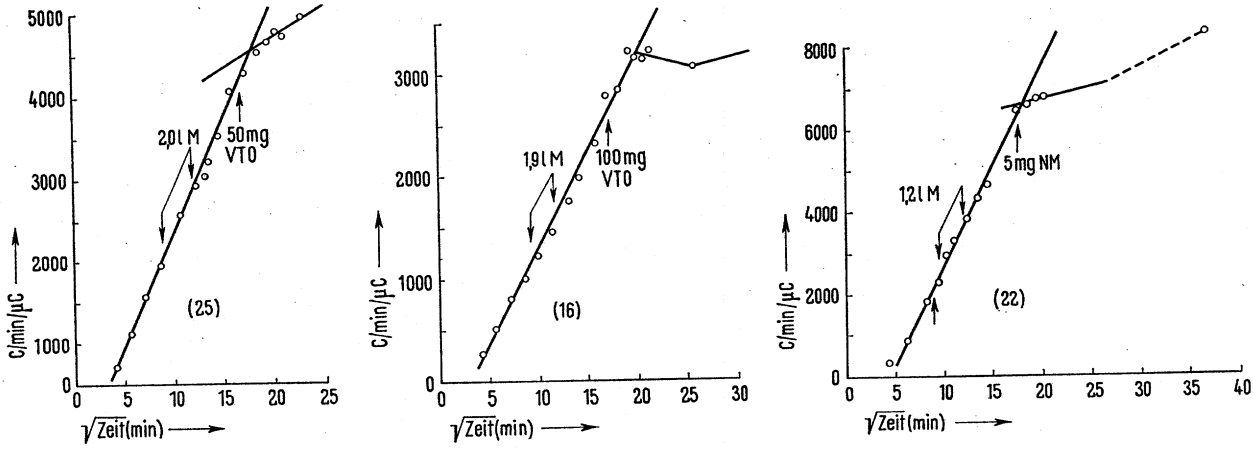

Fig. 10. Die Wirkung von VTO und Neomercazol (NM) auf die Aufnahme von J^{131} durch die Schilddrüse nach der Einnahme von Milch.

Wasserrübe gefüttert waren, wurde VTO gefunden (20,3 γ bzw. 12,6 γ/l). Der SCN^--Gehalt variierte von 0,5 mg/l (Heufütterung) bis 8,0 mg/l Milch (Grünraps- und Markstammkohlfütterung). Der Jodgehalt der Milchproben variierte von 8 bis 142 γ/l.

Da der Jodgehalt der Milch enorm variieren kann, wurde die Einwirkung von Jodzusatz auf die Aufnahme von J^{131} bei 4 Versuchspersonen besonders untersucht (VILKKI et al.[54]). Diese nahmen während einer Woche täglich eine bestimmte Jodidmenge ein (0,5, 1,0, 1,5, 2,0 mg), wonach der Versuch mit J^{131} ausgeführt wurde. An Stelle von Milch nahm jeder von den Versuchspersonen 100 + 300 + 600 γ J^- ein. Die Wirkung dieser Jodmengen auf die Aufnahme von J^{131} geht aus der Figur 11 hervor.

Die Kurven zeigen, dass 300 γ J^- schon eine kleine Hemmung bei 3 Personen und eine erhebliche Hemmung bei 1 Person verursacht haben. Die relativen Aufnahmen von J^{131} durch die Schilddrüse bei Frauen (F) und Männern (M), welche als Versuchspersonen an den Experimenten teilgenommen haben, gehen aus Figur 13 hervor.

Auf Grund dieser Experimente ist es wichtig, dass der Jodgehalt der Milchproben, welche auf ihre antithyreoidale Wirkung geprüft werden, bestimmt wird. Der Jodzustand der Versuchspersonen muss untersucht werden. Deshalb ist die Bestimmung von Totaljod und SPJ am Platze.

Langdauernde Fütterungsversuche mit Ratten, bei welchen die Wirkung verschiedener Milchproben auf die Schilddrüsenstruktur und -funktion untersucht wird, sind noch im Gange. Die bisherigen Resultate solcher Experimente haben weder statistisch gesicherte Veränderungen im Gewicht noch in der histologischen Struktur der Schilddrüse ergeben. Die Schilddrüsen von Ratten, welche neben der Grundnahrung etwa 12 ml/Ratte Konsummilch oder mit *Brassica*-Futterpflanzen produzierte Milch oder Wasser erhalten hatten, wurden hierbei verglichen.

In Finnland, das auf der Erdkugel gegenüber von Australien liegt, hat PELTOLA[56,57] die Bedeutung der in Milch übergehenden strumigenen Substanzen für die Entstehung der endemischen Struma, die im Seengebiet des Binnenlandes sehr häufig vorkommt, betont. Auf Grund der Jodbestimmungen von Urinproben haben VIRTANEN und VIRTANEN[58] festgestellt, dass der Urin der untersuchten Personen im Strumagebiet durchschnittlich 20,7 γ/l und im nicht-Strumagebiet 25,8 γ/l enthielt. Der Unterschied ist an und für sich nicht gross; aber als die Urinproben auf Grund ihres

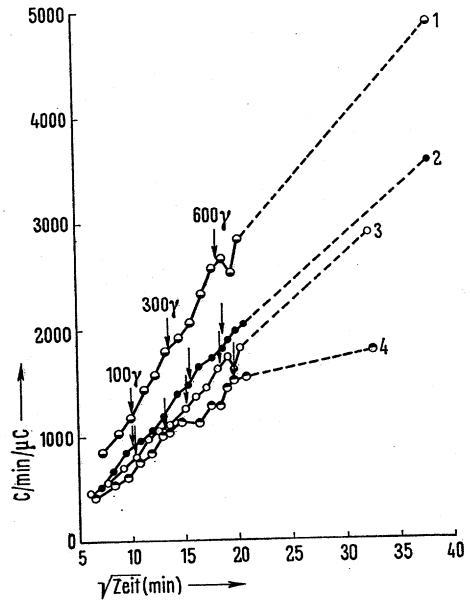

Fig. 11. Die Wirkung von J^--Einnahme auf die Aufnahme von J^{131} durch die Schilddrüse.

[56] P. PELTOLA, Duodecim *76*, 279 (1960).
[57] P. PELTOLA, Acta endocrin. *34*, 121 (1960).
[58] A. I. VIRTANEN und E. VIRTANEN, Acta med. scand. *105*, 268 (1940).

Jodgehaltes gruppiert wurden, konnte man feststellen, dass 14,3% der Mädchen sehr geringe Jodmengen (15–16 γ/l) im Urin aufwiesen, wogegen solch niedere Werte im Urin von Menschen in Südwestfinnland (nicht-Strumagebiet) gar nicht und 17–19 γ/l selten angetroffen wurden. Auf Grund der Urinanalysen wurde angenommen, dass der Jodgehalt der Nahrung in Finnland im allgemeinen zu niedrig und die endemische Struma offenbar auf Jodmangel zurückzuführen sei[59]. Vilkki[60] hat später eine umfangreiche Untersuchung über den Jodgehalt der wichtigsten in Finnland gebrauchten Nahrungsmittel ausgeführt. Nach seinen Angaben enthält die tägliche Nahrung in Südwestfinnland 71 γ J/Tag und im Seengebiet 58 γ J/Tag. Diese Ergebnisse stimmen mit dem Jodgehalt der Urinproben gut überein. Der Jodgehalt der Milch ist als Jodquelle sehr wichtig in unserem Land, wo viel Milch getrunken wird.

Peltola[56,57] hat neulich auf Grund zweier langdauernder Rattenversuche, bei denen nur die Gewichte der Schilddrüsen bestimmt wurden, die Schlussfolgerung gezogen, dass die endemische Struma in Finnland wahrscheinlich zunächst auf die in Milch enthaltenen strumigenen Substanzen und nicht auf Jodmangel zurückzuführen ist. Leider ist sein Beweismaterial sehr unvollständig. Die Milchproben sind zum Beispiel Gegenden entnommen, die nur etwa 40 km voneinander entfernt sind. Eine von diesen Gegenden ist eine Stadt, die ihre Milch aus einer Entfernung von einigen zehn Kilometern bekommt. Über die Art der Viehfütterung war nichts bekannt. Die histologische Auswertung der Schilddrüsen sowie die Bestimmung der Jodfraktionen im Serum sind nicht ausgeführt worden. Im andern Versuch, der ein Jahr dauerte, war die tägliche Jodmenge so enorm wie 150 γ J/Ratte. Auf Grund der Versuche von Peltola ist es unmöglich, Schlussfolgerungen zu ziehen.

Nach unseren oben angeführten Arbeiten werden so kleine Mengen der bisher bekannten, die Schilddrüsenfunktion hemmenden Substanzen vom Futter in die Milch übergeführt, dass sie der Milch keine strumigenen Eigenschaften geben können. Die Versuche an Menschen und Ratten betreffend die Überführung von eventuell unbekannten, in Pflanzen vorkommenden strumigenen Substanzen haben in diesem Institut zu negativen Resultaten geführt. Mit anderen Worten: Es ist uns bisher nicht gelungen, durch irgendeine Fütterung die Milch strumigen zu machen.

Summary. The chemistry, and also the importance of goitrogenic substances derived from vegetables or fodder plants is dealt with. The most important new results are the following:

(1) The precursor of SCN^-, glucobrassicin, was isolated from plants belonging to the *Brassica* family. Its structure was established. It is a thioglucoside containing an indole group. Its enzymatic decomposition at different pH's was investigated. In addition to esters of *iso*thiocyanic acid, esters of thiocyanic acid were also found to be formed from thioglucosides in some plants by 'myrosinase'.

(2) Enzymatic formation of vinylthio-oxazolidone was found to occur also in the green parts of crushed *Brassica* plants. This antithyroid substance was determined in cabbage, marrow kale, and numerous other fodder plants.

(3) The transfer of both SCN^- and vinylthio-oxazolidone to milk was determined in experiments with cows. The amount of both substances transferred to milk was so small that it cannot make milk goitrogenic. The goitrogenic properties of milk produced by different kinds of feeding was investigated in human and rat experiments. Milk with goitrogenic properties could not be produced with any kind of feeding. Different experiments were performed to find the cause of the contradictory results presented in the literature.

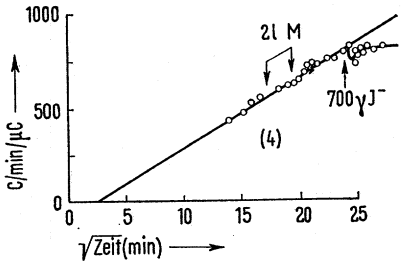

Fig. 12. Die Wirkung von J^--Einnahme auf die Aufnahme von J^{131} durch die Schilddrüse nach der Einnahme von Milch.

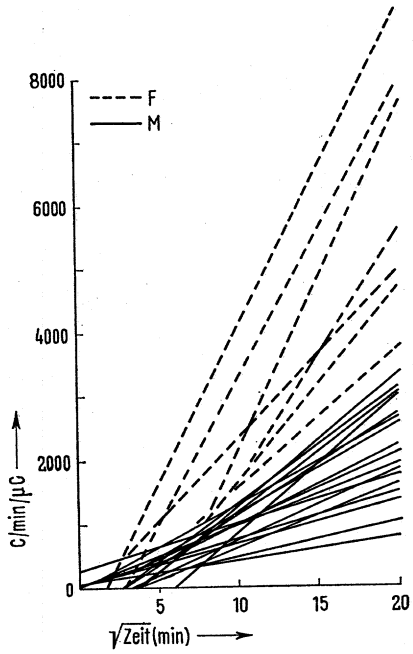

Fig. 13. Relative Aufnahmen von J^{131} durch die Schilddrüse bei Frauen (F) und Männern (M).

[59] A. I. Virtanen, Duodecim *63*, 488 (1947).
[60] P. Vilkki, Ann. Acad. Sci. Fenn. A. II *1956*, 71.